

**Annexe II**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Les médicaments contenant des esters éthyliques d'acides oméga-3 ont été approuvés dans la majorité des États membres de l'Union européenne pour la prévention secondaire après un infarctus du myocarde (IM) et pour le traitement de l'hypertriglycéridémie.

L'autorisation initiale d'Omacor (médicament de référence de l'UE) reposait sur une étude en ouvert (GISSI-P) datant de 1999. Dans cette étude, une réduction relative du risque de 10 % a été observée pour l'un des deux critères principaux d'évaluation portant sur les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) (décès, IM non fatal et AVC non fatal), avec une précision plutôt faible (limite supérieure de l'intervalle de confiance IC de 0,99), tandis que pour l'autre critère principal d'évaluation portant sur les décès d'origine cardiovasculaire (CV), plutôt que les décès pour toutes causes confondues, l'étude n'a révélé aucune signification statistique. Cependant, des études ultérieures, notamment des méta-analyses<sup>1,2,3</sup> n'ont pas permis de démontrer un effet bénéfique dans ces conditions. L'autorité nationale compétente suédoise a estimé qu'à la lumière des essais cliniques récents, le bénéfice clinique des produits contenant des esters éthyliques d'acides oméga-3 pour la prévention après un IM doit être réévalué.

Les esters éthyliques d'acides oméga-3 sont des esters éthyliques d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne ayant une teneur en acide eicosapentaénoïque (EPA) et en acide docosahexaénoïque (DHA) d'au moins 85 % et un rapport EPA/DHA de 0,9 à 1,5. Ces produits contiennent 18 à 22 atomes de carbone et un nombre variable de doubles liaisons, dont la première est en position 3. Par conséquent, les acides gras oméga-3 sont également appelés acides gras polyinsaturés n-3 (AGPI n3). Il s'agit d'acides gras essentiels qui doivent provenir de l'alimentation.

L'effet thérapeutique des acides gras oméga-3 a été attribué à leur intervention possible dans l'équilibre des eicosanoïdes, le métabolisme des lipides et les membranes cellulaires. Ils inhibent également la synthèse des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) dans le foie, ce qui réduit les concentrations de triglycérides.

## Résumé général de l'évaluation scientifique

L'approbation actuelle des produits contenant des esters éthyliques d'acides oméga-3 pour la prévention secondaire après un infarctus du myocarde est fondée sur les résultats de l'étude GISSI-P réalisée en 1999. Dans cette étude, une réduction relative du risque de 10 % a été observée pour l'un des deux cocritères principaux portant sur les MACE, avec une précision plutôt faible (limite supérieure de l'intervalle de confiance IC de 0,99), le second cocritère principal ne permettant pas de démontrer un résultat significatif. L'étude est associée à certaines limites méthodologiques - il s'agissait d'une étude en ouvert où le groupe témoin n'a pas reçu le médicament étudié, ce qui a pu influencer les résultats. Le problème est mis en évidence par le fait que les esters éthyliques d'acides oméga-3 ont eu peu d'effet par comparaison avec le groupe sous vitamine E du même essai. La vitamine E n'est pas considérée comme bénéfique dans la prophylaxie des événements cardiovasculaires.

De plus, on peut se demander si les résultats sont pertinents dans le contexte de la prise en charge standard actuelle de l'IM, qui a considérablement évolué depuis que l'étude a été réalisée, et de la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires. Dans l'étude GISSI-P, tout au plus 5 % des

<sup>1</sup> Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(10):1024-1033

<sup>2</sup> Kotwall et al. Omega 3 Fatty acids and Cardiovascular Outcomes Systematic and Meta-Analysis, *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:808-818

<sup>3</sup> Kwak et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and decosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012 May 12;172(9):686-694

patients ont reçu un traitement hypolipidémiant pendant toute la première année. Bien que l'utilisation de statines ait augmenté au cours de l'étude, elle n'était que de 28 à 29 % après 6 mois et de 44 à 46 % après 42 mois. Les bêta-bloquants indiqués chez la plupart des patients après un IM n'ont été utilisés que chez 37 à 44 % des patients de l'étude GISSI-P. Par conséquent, le tiers environ, tout au plus, des 11 324 patients randomisés ont reçu un traitement de base approprié à un moment quelconque au cours de la première année et au plus 5 % sur toute la première année. En conclusion, les éléments de preuve fournis par l'étude GISSI-P à l'appui d'un effet bénéfique des oméga-3 dans la prévention secondaire après un infarctus du myocarde à la dose de 1 g/jour ne sont pas suffisants. Cette étude comporte certaines limites méthodologiques et les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Dans l'étude GISSI-P, on a observé une réduction des cas de mort subite dans les analyses secondaires bidirectionnelles des événements fatals. L'objectif principal de l'essai OMEGA était d'étudier le taux de mort subite cardiaque en testant l'un des mécanismes d'action postulés (antiarythmique) des oméga-3 dans l'étude GISSI-P. L'essai OMEGA était une étude prospective, en double aveugle, randomisée, à grande échelle comprenant une population très représentative de la population cible utilisant un traitement standard. Même si l'incidence de mort subite a pu être trop faible pour tirer des conclusions définitives, le rapport de cotes (RC) était de 1,25 (0,90-1,72) pour la mortalité totale et de 1,21 pour les MACE (0,96-1,52). Il est donc peu probable qu'un effet bénéfique ait pu être démontré dans un essai mené à plus grande échelle. Par conséquent, ces résultats ne sont pas en faveur d'un effet dans la prévention secondaire après un infarctus du myocarde. Il a également été avancé que l'essai OMEGA avait une durée trop courte (12 mois) pour que l'on puisse observer un effet bénéfique. Toutefois, dans l'étude GISSI-P, l'effet le plus prononcé a été observé plus tôt (< 12 mois) sans augmentation par la suite. L'essai OMEGA était basé sur une conception plus rigoureuse et adéquate que l'étude GISSI-P. Or ces observations n'ont pas été faites dans l'essai OMEGA et aucune efficacité n'y a été démontrée pour cette indication.

En outre, dans d'autres essais prospectifs randomisés réalisés après l'approbation initiale (études GISSI-HF, ORIGIN et SU.FOL.OM3 réalisées entre 2003 et 2012), ainsi que dans des méta-analyses (par ex. menées par Aung et al. 2018<sup>4</sup>), les résultats de l'étude GISSI-P n'ont pas pu être reproduits. Même si les doses et les populations étudiées dans ces études ne représentent pas pleinement l'indication de prévention secondaire approuvée, toutes les études incluent des patients atteints de maladies cardiovasculaires et, par conséquent, ces études sont pertinentes dans le contexte de l'utilisation des oméga-3 pour la prévention secondaire après un IM. Comme dans l'essai OMEGA, on a observé une absence d'effet pour cette indication. S'il y avait un effet antiarythmique bénéfique pertinent des esters éthyliques d'acides oméga-3, comme cela a été dit, il aurait aussi dû être pertinent pour les populations de patients présentant un risque cardiovasculaire accru qui ont participé à ces études. Étant donné que cela n'a pas été le cas, on peut considérer que ces études démontrent un manque d'efficacité.

Les résultats des méta-analyses d'Aung et al. et de la récente analyse Cochrane, même si elles comprennent des essais sur des produits, des doses et des populations qui ne représentent pas exactement l'indication de prévention secondaire approuvée, sont jugés pertinents, étant donné que toutes les études incluent des patients atteints de maladies cardiovasculaires et démontrent donc un manque d'efficacité.

---

<sup>4</sup> Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77917 Individuals. *JAMA Cardiol.* 2018 Mar 1;3(3):225-34.

Le CHMP a examiné les résultats des 3 études de cohortes présentées, incluant des sujets ayant subi un IM, qui semblent correspondre à ceux de l'étude GISSI-P. Deux des études (Greene<sup>5</sup> et Macchia<sup>6</sup>) portaient sur un grand nombre de sujets et, pour la seconde, la réduction du risque de mortalité toutes causes confondues était de 37 % (RR = 0,63; IC = 0,56-0,72). Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence. L'ensemble de ces études comportent un risque de biais de sélection, ce qui est étayé par les données de référence fournies, par exemple, dans l'étude de cohorte rétrospective de Polle (2013)<sup>7</sup>, 1 % seulement des patients sélectionnés ayant subi un IM ont été inclus dans l'analyse. Aucune tentative n'a été faite pour adapter les différences probables entre les centres en ce qui concerne les stratégies et le niveau d'ambition en matière de prévention secondaire, ce qui aurait pu créer des corrélations entre les centres. Certains résultats suscitent des doutes quant à savoir si les associations observées reflètent réellement des effets biologiquement plausibles ou si elles reflètent plus vraisemblablement un problème de biais de sélection. Seul un nombre limité de paramètres était disponible dans ces analyses rétrospectives. Ils n'étaient pas suffisamment abondants pour permettre une adaptation totale des différences au niveau des profils de risque ou pour refléter les conditions de vie réelles après un IM (p. ex. aucune donnée sur les antécédents de tabagisme, l'IMC/obésité, l'exercice physique n'a été rapportée dans l'étude Macchia). Par conséquent, les données rétrospectives de ces études n'ont pas permis d'effectuer un ajustement statistique approprié du fait de facteurs de confusion. Compte tenu de ces limites, les résultats des études de cohortes ne sont pas considérés comme ayant préséance sur les résultats des essais randomisés mentionnés ci-dessus.

Les études portant sur l'effet des médicaments à base d'esters éthyliques d'acides oméga-3 sur l'arythmie auriculaire et l'arythmie ventriculaire n'ont pas démontré d'efficacité antiarythmique cliniquement pertinente. Le traitement par l'icosapent éthyl administré à 4 g/jour a été associé à une augmentation des hospitalisations pour fibrillation/flutter auriculaire dans l'essai REDUCE-IT. Des études menées chez des patients porteurs d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) ont montré des résultats contradictoires quant à l'efficacité antiarythmique (Leaf et al.<sup>8</sup>, 2005; Brouwer et al.<sup>9</sup> 2006, Raitt et al.<sup>10</sup>, 2005; Weisman et al.<sup>11</sup>, 2017).

Au vu de l'ensemble des données disponibles, le CHMP a considéré que les éléments de preuve qui étayaient l'autorisation des oméga-3 pour la prévention secondaire après un infarctus du myocarde comportaient certaines limites méthodologiques et n'étaient pas suffisants. L'efficacité pour cette indication n'a pas été démontrée dans des essais cliniques ultérieurs plus rigoureux.

Il convient également de noter que les directives européennes actuelles ne recommandent plus de supplémentation en oméga-3 pour cette indication.

---

<sup>5</sup> Greene SJ, Temporelli PL, Campia U, Vaduganathan M, Degli Esposti L, Buda S. Effects of Polyunsaturated Fatty Acid Treatment on Post discharge Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2016 Feb 1; 117(3):340-6.

<sup>6</sup> Macchia A, Romero M, D'Ettorre A, Tognoni G, Mariani J. Exploratory analysis on the use of statins with or without n-3 PUFA and major events in patients discharged for acute myocardial infarction: an observational retrospective study. *PLoS One.* 2013; 8(5):e62772.

<sup>7</sup> Poole CD, Halcox JP, Jenkins-Jones S, Carr ES, Schifflers MG, Ray KK, et al. Omega-3 Fatty acids and mortality outcome in patients with and without type 2 diabetes after myocardial infarction: a retrospective, matched-cohort study. *Clin Ther.* 2013 Jan; 35(1): 40-51

<sup>8</sup> Leaf A, Albert CM, Josephson M, Steinhaus D, Kluger J, Kang JX, Cox B, Zhang H, Schoenfeld D; Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation.* 2005 Nov 1; 112(18):2762-8.

<sup>9</sup> Brouwer IA, Zock PL, Camm AJ, Böcker D, Hauer RN, Wever EF, Dullemeijer C, Ronden JE, Katan MB, Lubinski A, Buschler H, Schouten EG; SOFA Study Group. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA.* 2006 Jun 14; 295(22):2613-9.

<sup>10</sup> Raitt MH, Connor WE, Morris C, Kron J, Halperin B, Chugh SS, McClelland J, Cook J, MacMurphy K, Swenson R, Connor SL, Gerhard G, Kraemer DF, Oseran D, Marchant C, Calhoun D, Shnider R, McNulty J. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Jun 15; 293(23):2884-91.

<sup>11</sup> Weisman D, Beinart R, Erez A, Koren-Morag N, Goldenberg I, Eldar M, Glikson M, Luria D. Effect of supplemented intake of omega-3 fatty acids on arrhythmias in patients with ICD: fish oil therapy may reduce ventricular arrhythmia. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017 Sep; 49(3): 255-261

À la demande du CHMP, une réunion du groupe consultatif scientifique sur les questions cardiovasculaires (SAG-CVS) a été organisée le 10 octobre 2018. Sur la base des résultats des études disponibles à ce jour, les experts ont estimé que le traitement par des médicaments contenant des oméga-3 à une dose de 1 g/jour n'a pas sa place dans la prévention cardiovasculaire secondaire après un IM, compte tenu des considérations relatives aux essais contrôlés randomisés (ECR) (notamment l'essai OMEGA et l'étude GISSI-P), aux méta-analyses et aux études de cohortes rétrospectives.

En ce qui concerne la sécurité, le PRAC a conclu, dans le dernier PSUSA de janvier 2017, qu'aucun nouveau problème de sécurité n'avait été soulevé. De manière générale, on peut conclure que le profil de sécurité semble bien caractérisé. Comme nous l'avons vu précédemment, «l'augmentation du temps de saignement chez les patients présentant une diathèse hémorragique ou recevant un traitement anticoagulant» et «l'augmentation des enzymes hépatiques nécessitant une surveillance chez les patients hépatiques» ont été incluses comme risques identifiés dans le dernier PSUSA relatif aux esters éthyliques d'acides oméga-3. L'augmentation du temps de saignement peut être pertinente pour les patients ayant subi un IM qui, pour la plupart, suivent un traitement antiplaquettaire simple ou double et/ou un traitement anticoagulant après un IM ou pour des maladies associées.

Sur la base de l'ensemble des données générées après l'approbation initiale et compte tenu des limites importantes de l'étude GISSI-P, le CHMP a conclu que l'efficacité n'est pas établie dans la prévention cardiovasculaire secondaire à la dose de 1 g/jour et, bien que le profil de sécurité des esters éthyliques d'acides oméga-3 soit inchangé, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque pour cette indication n'est plus favorable.

### **Procédure de réexamen**

À la suite de l'adoption de l'avis du CHMP en décembre 2018, une demande de réexamen a été reçue des TAMM impliqués dans la procédure, BASF AS (représentant Mylan Hrvatska D.O.O., BGP Products Ltd, Ferrer-Galenica S.A et Strides Arcolab International Limited) et ALFASIGMA S.p.A (pour DOC GENERICI S.r.l.), EG S.p.A., IBSA FARMACEUTICI ITALIA S.r.l., PFIZER ITALIA S.r.l., SPA SOCIETÀ PRODOTTI ANTIBIOTICI S.p.A.).

Des motifs de réexamen ont été présentés par BASF AF et ALFASIGMA S.p.A., qui représentent onze TAMM. Ceux-ci ont abordé les sources de données disponibles et leur interprétation. Les TAMM étaient en désaccord avec le CHMP sur le fait que les éléments de preuve qui étayaient l'autorisation des oméga-3 dans la prévention secondaire après un IM comportaient certaines limites méthodologiques et n'étaient pas suffisants et que l'efficacité pour cette indication n'a pas été démontrée dans des essais cliniques ultérieurs plus rigoureux.

Les TAMM ont décrit les résultats de différents ECR pour étayer l'effet bénéfique des acides gras oméga-3 dans la prévention secondaire après un IM. En particulier, l'étude GISSI-P et l'essai OMEGA, qui ont été jugés les plus pertinents, ont fait l'objet de discussions approfondies de la part des TAMM.

De l'avis des TAMM, l'étude GISSI-P représentait la principale preuve en faveur de l'utilisation des acides gras oméga-3 dans la prévention secondaire après un IM et il s'agit d'une étude valable et rigoureuse. Toutefois, le CHMP considère toujours que les résultats de l'étude GISSI-P ne sont pas concluants, car l'étude présente plusieurs limites. La principale préoccupation de cette étude est que la prise en charge standard du traitement de l'IM a évolué depuis les résultats de l'étude GISSI-P, en particulier le traitement par des statines ou des bêta-bloquants et le traitement invasif. Une autre préoccupation à l'égard de cette étude était sa conception en ouvert et le fait que le groupe témoin n'a pas reçu de traitement placebo. L'analyse statistique et l'interprétation n'étaient pas rigoureuses au regard des normes en vigueur. On considère que l'étude comportait des critères principaux et des analyses hiérarchiques des critères d'évaluation primaires et secondaires. L'étude a officiellement échoué parce que l'analyse principale de l'un des critères principaux n'a pas révélé de différence

statistiquement significative. Pour toute autre interprétation des critères principaux d'évaluation, la multiplicité aurait dû être contrôlée, ce qui n'a pas été le cas. En ce qui concerne l'étude GISSI-P, aucun nouveau problème n'a été soulevé, à l'exception de l'indication des TAMM selon laquelle les analyses *post-hoc* effectuées sur l'étude GISSI-P ont démontré que le traitement concomitant par des antiplaquettaires, des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'ECA et des statines ne modifiait pas l'avantage thérapeutique d'Omacor. Toutefois, en ce qui concerne le traitement par des statines, le CHMP a conclu que les sujets de cette analyse en sous-groupes ne suivaient pas un traitement optimal par des statines. De plus, bien que cette analyse *post-hoc* n'ait pas montré de différences de bénéfice avec ou sans traitement concomitant par des statines, des différences potentielles n'ont pu être exclues puisque l'étude était sous-dimensionnée pour démontrer ces différences. Cette dernière préoccupation s'applique également aux analyses *post-hoc* chez les patients traités ou non par des médicaments antiplaquettaires, des bêta-bloquants ou des inhibiteurs de l'ECA. Par conséquent, la principale préoccupation selon laquelle la prise en charge standard après un IM s'est intensifiée depuis que l'étude GISSI-P a été réalisée, en particulier le traitement par des statines, l'utilisation de bêta-bloquants et l'angioplastie coronaire, demeure. À cet égard, les résultats de l'étude GISSI-P ne sont pas conformes à la prise en charge standard actuelle et donc à l'indication approuvée d'Omacor «en association à un autre traitement standard (par exemple par des statines, des médicaments antiplaquettaires, des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'ECA)».

En ce qui concerne l'essai OMEGA, le CHMP a considéré que même si l'essai pouvait être jugé sous-dimensionné, cela n'infirme pas entièrement les résultats de l'étude, conformément à l'avis du groupe consultatif scientifique (SAG) émis le 19 mars 2019. L'essai OMEGA présente plusieurs avantages par rapport à l'étude GISSI-P, par exemple l'administration du médicament étudié dans les quelques jours suivant un IM, une conception en double aveugle contrôlée contre placebo, un traitement de base ainsi que des critères d'évaluation étudiés optimaux. La citation par les TAMM de la ligne directrice pertinente «*les essais cliniques inclus doivent être contrôlés à long terme (habituellement 12 mois ou plus), en parallèle et de préférence en double aveugle*» est correcte. Cependant, une conception sans double aveugle en n'utilisant aucun traitement comparateur (comme dans l'étude GISSI-P) fait abstraction d'un autre concept important dans les essais cliniques, à savoir l'utilisation d'un comparateur (en aveugle) afin de contrôler les autres effets que ceux du médicament expérimental, et un écart à ce principe ne devrait être nécessaire ou approprié que «*lorsqu'il est difficile ou impossible de l'éviter*» (ligne directrice E10 de l'ICH sur le choix du groupe témoin dans les essais cliniques). L'essai OMEGA a porté sur près de 2 000 patients dans les deux groupes et plus de 300 événements MACE ont été rapportés, plus dans le groupe de patients sous oméga-3 que dans le groupe sous placebo [RC de 1,25 (0,96-1,52)]. L'intervalle de confiance étroit exclut tout effet bénéfique cliniquement pertinent. La mortalité totale était aussi numériquement plus élevée dans le groupe de patients recevant des acides gras oméga-3 [RC de 1,25 (0,90-1,72)]. Malgré le manque de puissance statistique du critère d'évaluation spécifique «mort subite d'origine cardiaque», cette étude permet de conclure de manière statistiquement valable à l'absence de bénéfice substantiel, comme en témoignent les intervalles de confiance étroits. D'après les résultats, il n'y a que 2,5 % de chances que la réduction du risque relatif de MACE dépasse 4 %.

Bien que le CHMP considère que les études GISSI-P et OMEGA sont les plus pertinentes pour évaluer l'effet des produits contenant des oméga-3 dans la prévention secondaire après un IM, il est également reconnu que les ECR (GISSI-HF, ORIGIN, SU.FOL.OM3) menés dans d'autres populations présentant un risque cardiovasculaire (par exemple, revascularisation coronaire, angine de poitrine, AVC ischémique) sont aussi pertinents, car les maladies CV sont encore considérées comme un processus graduel. Le syndrome coronarien aigu (SCA) associé à une coronaropathie typique (athérosclérose) est la cause la plus fréquente d'IM. Outre l'IM, le SCA est également associé à une angine de poitrine instable. De plus, l'AVC ischémique est aussi le plus souvent causé par une athérosclérose. Par conséquent, si les acides gras oméga-3 sont efficaces pour réduire les événements cardiovasculaires

après un IM, on peut s'attendre à des bénéfices cardiovasculaires dans d'autres populations présentant un risque cardiovasculaire (par exemple, revascularisation coronarienne, angine de poitrine, AVC ischémique). Compte tenu de ce qui précède, le CHMP réaffirme que les ECR menés dans d'autres populations présentant un risque cardiovasculaire sont pertinents pour démontrer l'efficacité (GISSI-HF bien que limitée et non concluante) ou le manque d'efficacité (ORIGIN et SU.FOL.OM3) des acides gras oméga-3 en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires.

Les ECR récemment publiés (ASCEND par Bowman et al. 2018<sup>12</sup>, VITAL par Manson et al. 2019<sup>13</sup>, REDUCE-IT par Bhatt et al. 2019<sup>14</sup>) ne fournissent aucune preuve de l'efficacité de l'administration d'oméga-3 (1 g par jour) pour l'indication étudiée. Les études ASCEND et VITAL n'ont montré aucun effet des acides gras oméga-3 sur les critères d'évaluation cardiovasculaire primaires ou secondaires et ont donc été considérées comme des études négatives. Les résultats de l'essai REDUCE-IT sont d'une pertinence limitée dans la mesure où la dose quotidienne était beaucoup plus élevée que la dose de l'indication étudiée (4 g contre 1 g) et la substance active était l'icosapent éthyl, un ester éthylique de l'EPA hautement purifié, et non un mélange d'EPA et de DHA. De plus, la population incluse dans l'essai REDUCE-IT n'est pas comparable à la population de l'étude GISSI-P et à l'indication étudiée (patients ayant des antécédents d'IM), car en plus de maladies cardiovasculaires, de diabète et d'autres facteurs de risque établis, les patients de l'essai REDUCE-IT souffrent également d'hypertriglycéridémie (plus de 60 % des patients présentent des taux de TG  $\geq$  200 mg/dl).

Les trois études rétrospectives (Poole et al 2013, Greene et al 2016, Macchia et al 2013) sont considérées comme ayant des populations suffisamment importantes de sujets ayant reçu un diagnostic d'infarctus aigu du myocarde et ont évalué les acides gras oméga-3 à la dose pertinente de 1 g par jour avec comme critère principal la mortalité toutes causes confondues. Toutefois, bien que les études de cohortes rétrospectives semblent confirmer les résultats de l'étude GISSI-P, elles doivent être interprétées avec prudence compte tenu des limites connues que présentent les études de cohortes rétrospectives. La possibilité d'un biais de sélection est particulièrement préoccupant, car on peut envisager que des acides gras oméga-3 seront prescrits à certains patients (qui n'ont pas besoin d'un traitement strict immédiatement). L'appariement des scores de propension était incomplet ou n'a même pas été entrepris. En outre, un biais résiduel persistera systématiquement. Par conséquent, ces études sont considérées comme des études de soutien uniquement.

Les méta-analyses fournies ont montré des effets aussi bien positifs que négatifs d'un traitement par des acides gras oméga-3 sur le risque d'événements cardiovasculaires. Les études incluses dans les différentes méta-analyses sont hétérogènes en ce qui concerne la population étudiée (p. ex. patients ayant ou non des antécédents de maladie cardiovasculaire), la conception de l'étude (en ouvert ou en double aveugle), l'apport en acides gras oméga-3 (prise alimentaire ou médicamenteuse), la dose et la composition en acides gras oméga-3. Une méta-analyse utilisant les données individuelles des participants (DIP), sélectionnant des patients ayant des antécédents d'IM et traités avec la même dose que pour l'indication étudiée (1 g) aurait été plus appropriée. Par conséquent, le CHMP considère que la validité des méta-analyses est plutôt limitée et que les méta-analyses ne peuvent être interprétées que comme étant indicatives mais non concluantes en ce qui concerne l'efficacité potentielle ou le manque d'efficacité des acides gras oméga-3 pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires.

---

<sup>12</sup> Louise Bowman, Marion Mafham, William Stevens, Richard Haynes, Theingi Aung, Fang Chen, Georgina Buck, Rory Collins, and Jane Armitage, The ASCEND Study Collaborative Group. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a randomized trial of aspirin and of omega-3 fatty acid supplementation in 15,480 people with diabetes. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.12.006>.

<sup>13</sup> JoAnn E. Manson, Nancy R. Cook, I-Min Lee, William Christen, Shari S. Bassuk, Samia Mora, Heike Gibson, Christine M. Albert, David Gordon, Trisha Copeland, Denise D'Agostino, Georgina Friedenberg, Claire Ridge, Vadim Bubes, Edward L. Giovannucci, Walter C. Willett, and Julie E. Buring, for the VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. DOI: 10.1056/NEJMoa1811403

<sup>14</sup> Deepak L. Bhatt, P. Gabriel Steg, Michael Miller, Eliot A. Brinton, Terry A. Jacobson, Steven B. Ketchum, Ralph T. Doyle, Jr., Rebecca A. Juliano, Lixia Jiao, Craig Granowitz, Jean-Claude Tardif, and Christie M. Ballantyne, for the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792

Pour ce faire, on dispose de données issues d'ECR qui incluent un nombre suffisant de patients et qui ont permis d'estimer l'effet du traitement avec suffisamment de précision.

Les lignes directrices de l'ESC/EAS sont des recommandations formulées par diverses sociétés en consultation avec des groupes de travail, des groupes d'experts ou des groupes de consensus, dans le but d'aider les médecins à choisir les meilleures stratégies de prise en charge pour un patient donné atteint d'une maladie donnée en tenant compte de l'impact sur les résultats ainsi que du rapport bénéfique/risque des moyens diagnostiques ou thérapeutiques particuliers. Les recommandations figurant dans ces lignes directrices sont donc élaborées après un examen attentif des connaissances scientifiques et médicales et des preuves disponibles au moment de l'entrée en vigueur. Comme les lignes directrices européennes ne recommandent pas les médicaments à base d'acides gras oméga-3, elles considèrent apparemment que la consistance des preuves fournies et le poids de la recommandation des acides gras oméga-3 dans la prévention des événements cardiovasculaires, tant chez les patients après un IM que chez les patients atteints d'autres maladies CV, sont plutôt faibles. De plus, l'American Heart Association affirme que l'utilisation d'une supplémentation en acides gras oméga-3 est «raisonnable» pour les patients présentant une affection cardiaque coronarienne très fréquente telle qu'un infarctus du myocarde, ce qui indique que le poids de la recommandation est donc faible (recommandation relative aux classes IIa/IIb). Comme nous l'avons mentionné précédemment, les données issues d'ECR disponibles incluent un nombre suffisant de patients et ont permis d'estimer l'effet du traitement avec suffisamment de précision.

Les TMM ont proposé, dans le cadre de leurs motifs de réexamen, une modification de l'indication d'utilisation chez les patients à risque élevé, c'est-à-dire «diabète de type 2», «absence d'angioplastie coronaire aiguë après un IM», «dysfonction systolique (EF < 50 %)», «intolérance connue à un ou plusieurs médicaments cardiovasculaires recommandés dans les lignes directrices». Étant donné que les groupes à haut risque, à savoir les patients atteints de diabète de type 2, les patients n'ayant pas bénéficié d'une angioplastie coronaire aiguë après un IM et les patients dont la fonction systolique est altérée (EF < 50 %) ont été identifiés à partir d'analyses en sous-groupes *post-hoc* effectuées sur l'étude GISSI-P et que ces groupes spécifiques ne sont pas traités conformément à la prise en charge standard actuelle, les résultats de ces sous-groupes ne sont pas représentatifs et par conséquent n'étaient pas l'indication proposée. De plus, les éléments de preuve fournis dans ces analyses en sous-groupes *post-hoc* ne sont pas suffisants. En ce qui concerne le groupe à risque élevé d'intolérance connue à un ou plusieurs médicaments cardiovasculaires recommandés par les lignes directrices, on ne dispose pas de données à l'appui d'une meilleure adhésion au traitement par des esters éthyliques d'acide oméga-3 comparativement aux autres interventions pharmacologiques et il n'y a pas de preuve de l'efficacité d'Omacor dans cette population spécifique. Par conséquent, la modification proposée de l'indication n'est pas acceptable pour le CHMP.

À la demande des TMM, une seconde réunion du groupe consultatif scientifique sur les questions cardiovasculaires (SAG-CVS) a été organisée le 19 mars 2019. L'avis du groupe était partagé: la plupart des experts étaient d'avis que les éléments de preuve de l'étude GISSI-P ainsi que les résultats de l'essai OMEGA ne justifient pas l'utilisation de ces produits dans la prévention secondaire après un IM en plus de la prise en charge standard actuelle. Ils ont noté que ce traitement n'est pas recommandé dans les lignes directrices actuelles relatives à la prévention des MCV de la Société européenne de cardiologie et de la Société européenne d'athérosclérose. Cependant, certains experts du groupe consultatif scientifique ont considéré que les médicaments contenant des oméga-3 ont une place dans la prévention secondaire après un IM. Le représentant des patients a estimé qu'il était utile de disposer de ces produits et de ne pas dissuader les patients d'y recourir, étant donné la longue histoire de l'utilisation des huiles de poisson en médecine d'appoint et comme compléments alimentaires, d'autant plus qu'aucune preuve de danger n'a été établie avec la supplémentation en



oméga-3. Les experts ont convenu que l'ensemble des données ne présente aucun signe de danger, mais que l'effet bénéfique des oméga-3 peut être remis en question.

Les essais contrôlés randomisés ont été jugés les plus pertinents pour l'évaluation de l'efficacité des acides gras oméga-3, en particulier les résultats de l'étude GISSI-P et de l'essai OMEGA.

L'enregistrement d'Omacor était basé sur l'étude GISSI-P, mais les résultats de cette étude sont jugés plutôt faibles, car elle présente des limites méthodologiques. L'essai OMEGA a été mené chez des patients présentant l'indication approuvée, c'est-à-dire un IM, et a utilisé la dose approuvée d'Omacor (1 g/jour). Malgré l'absence de puissance statistique pour le critère d'évaluation spécifique de la «mort subite d'origine cardiaque», il peut être conclu à l'absence de bénéfice substantiel à partir de cet essai et de manière statistiquement valide, comme en témoignent les intervalles de confiance étroits.

L'efficacité des acides gras oméga-3 dans l'indication revendiquée n'a pas non plus été démontrée par d'autres ECR pertinents menés dans d'autres populations présentant un risque cardiovasculaire (par exemple, revascularisation coronarienne, angine de poitrine, accident ischémique cérébral), notamment les études ORIGIN, SU.FOL.OM3, ASCEND, et VITAL. Les résultats de l'essai REDUCE-IT récemment publié sont d'une pertinence limitée dans la mesure où la dose quotidienne était beaucoup plus élevée que la dose de l'indication étudiée (4 g contre 1 g) et la substance active était l'icosapent éthyl, un ester éthylique de l'EPA hautement purifié, et non un mélange d'EPA et de DHA. En conclusion, l'ensemble des données n'étaye pas l'efficacité des acides gras oméga-3 dans la prévention après un infarctus du myocarde, y compris chez les patients présentant un risque élevé.

#### **Motifs de l'avis du CHMP**

Considérant ce qui suit:

- Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a tenu compte de la procédure visée à l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments à usage oral contenant des esters éthyliques d'acides oméga-3 pour la prévention secondaire après un infarctus du myocarde.
- Le CHMP a examiné la totalité des données présentées pour les médicaments à base d'esters éthyliques d'acides oméga-3 au regard de leur utilisation dans la prévention secondaire après un infarctus du myocarde. Ces données comprenaient les réponses soumises par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché par écrit et lors d'une explication orale, ainsi que les résultats de la consultation avec le groupe consultatif scientifique sur les questions cardiovasculaires du 10 octobre 2018. Le CHMP a également tenu compte des motifs soumis par les TMM comme fondement de leur demande de réexamen de la recommandation du CHMP ainsi que des avis fournis lors d'une seconde réunion du groupe consultatif scientifique sur les questions cardiovasculaires qui s'est tenue le 19 mars 2019.
- Le CHMP a considéré que, même s'il est reconnu que l'étude clinique GISSI-P a servi de base à l'approbation initiale de l'indication de prévention secondaire, à la lumière de données et d'informations plus récentes, l'étude est considérée comme présentant des limites importantes qui suscitent des doutes quant aux résultats. Ces limites comprennent la conception de l'étude en ouvert sans administration du médicament étudié dans le groupe témoin, la faible intensité de l'effet, l'observation inhabituelle et inattendue d'un effet sur les événements cardiovasculaires fatals seulement en l'absence d'effet sur les événements non fatals et la faible précision des résultats. De plus, moins de 5 % des patients inclus dans cette étude ont reçu un traitement de base optimal pendant toute la durée de l'étude, ce qui remet en question les résultats dans le contexte des recommandations actuelles de traitement secondaire.
- On a émis l'hypothèse que les résultats de l'étude GISSI-P étaient induits par une réduction du risque de mort subite, potentiellement basée sur un effet antiarythmique des oméga-3. Cet

effet potentiel positif sur la mortalité n'a pas été reproduit dans les essais ultérieurs et l'effet antiarythmique n'a pas été confirmé dans les essais sur des patients porteurs d'un DAI.

- L'essai OMEGA (réalisé en 2010 après l'approbation initiale de l'indication de prévention secondaire) était un essai en double aveugle correctement réalisé, évaluant une population bien représentative de l'indication de prévention secondaire actuellement approuvée, y compris l'utilisation d'un traitement standard. Même si l'incidence de mort subite a pu être trop faible pour tirer des conclusions définitives, le RC pour les MACE et la mortalité totale étaient supérieurs à 1,21 et 1,25 respectivement, avec une limite inférieure de l'IC proche de 1 qui n'est pas en faveur d'un effet dans l'indication approuvée.
- Même si les méta-analyses d'Aung et al. et la récente analyse Cochrane comprennent des essais sur des produits, des doses et des populations qui ne représentent pas exactement l'indication de prévention secondaire approuvée, toutes les études incluent des patients atteints de maladies cardiovasculaires et, par conséquent, les résultats sont considérés comme démontrant un manque d'efficacité.
- Tandis que les résultats des études de cohortes rétrospectives présentées semblaient conformes aux résultats de l'étude GISSI-P, ces études comportaient des limites méthodologiques, en particulier une absence de randomisation, un biais de sélection et une confusion résiduelle, qui empêchent de tirer des conclusions définitives.
- Sur la base de l'ensemble des données générées après l'approbation initiale et compte tenu des limites de l'étude GISSI-P, le CHMP a conclu que l'efficacité n'est pas établie dans la prévention secondaire après un infarctus du myocarde à la dose de 1 g/jour et, bien que le profil de sécurité des esters éthyliques d'acides oméga-3 soit inchangé, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque pour cette indication n'est plus favorable.
- En conséquence, le CHMP a considéré que l'indication «Prévention secondaire après un infarctus du myocarde» à la dose de 1 g/jour devait être supprimée et que des modifications consécutives supplémentaires devaient être apportées aux informations sur le produit.

### **Avis du CHMP**

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice/risque des médicaments à base d'esters éthyliques d'acides oméga-3 à usage oral dans la prévention secondaire après un infarctus du myocarde n'est pas favorable.

Par conséquent, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le comité recommande la modification des autorisations de mise sur le marché.